

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2014～2019

課題番号：26462536

研究課題名（和文）子宮癌肉腫幹細胞の血管ニッチを制御する治療法の開発と癌幹細胞治療への展開

研究課題名（英文）The establishment of new anti-angiogenic therapeutic strategy for human uterine carcinosarcoma stem cells

研究代表者

江本 精（EMOTO, MAKOTO）

国際医療福祉大学・臨床医学研究センター・教授

研究者番号：80258540

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,000,000円

研究成果の概要（和文）：癌幹細胞の特性を究明することは癌治療を抜本的に変動させる可能性を秘めている。本課題の研究基盤は、我々が子宮癌肉腫の癌幹細胞をほぼ同定することに世界に先駆けて成功したことである（Stem Cells 2011）。現在、血管新生阻害剤はがん化学療法のブレイクスルーとなったが薬剤抵抗性という課題も出現した。その理由として腫瘍血管の多様性があり、それには癌幹細胞の働きが大きく絡んでいることが判明した。本課題では、子宮癌肉腫の癌幹細胞が構築する未分化な血管新生域である“血管ニッチ”を標的とした結果、新規血管新生阻害剤であるアザスピレンのラセミ体とその大きな可能性を見出した（JOC 83, 2018）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌幹細胞の特性を研究することは癌治療を抜本的に変動させる可能性がある。本課題の研究基盤は、我々が子宮癌肉腫の癌幹細胞をほぼ同定することに世界に先駆けて成功したことである（Stem Cells 2011）。現在、血管新生阻害剤はがん化学療法のブレイクスルーとなったが、薬剤抵抗性という課題も新たに出現した。その理由として腫瘍血管の多様性があり、それには癌幹細胞の働きが大きく絡んでいることが判明した。本課題では、子宮癌肉腫の癌幹細胞が構築する未分化な血管新生域である“血管ニッチ”を標的とした結果、新規血管新生阻害剤であるアザスピレンのアナログにその大きな可能性を見出した（JOC 83, 2018）。

研究成果の概要（英文）：To evaluate the biological characteristics of cancer stem cells has a great potential to further improve the therapeutic effectiveness in cancer treatments. The oncologic bases of this research theme may be come from our previous study that the first identification of cancer stem cells in human uterine carcinosarcoma (Batsuren C, Emoto M, Stem cells 2011). It is also important to research into the original stem cells in all Mullerian malignancies including every cancers of the uterus because the uterine carcinosarcoma is the most primitive ancestor-like and highly aggressive tumor in all malignancies derived from the Mullerian ducts. In this research, we found that Azaspirene analogs may effective for aggressive angiogenesis of stem cells derived from human uterine carcinosarcoma in vitro and in vivo (JOC 83, 2018).

研究分野：癌幹細胞、子宮癌肉腫、ミューラー管腫瘍、血管新生

キーワード：癌幹細胞 子宮癌肉腫 ミューラー管腫瘍 血管新生 血管新生阻害療法 アザスピレン 血管ニッチ  
VEGF

## 1. 研究開始当初の背景

子宮癌肉腫は人体の腫瘍のなかでも悪性度が極めて高く、予後不良な腫瘍の一つである。その発生頻度は低いが、一つの腫瘍内に癌成分と肉腫成分が含まれるという生物学的に非常にミステリアスな混合腫瘍である。そのため、難治性腫瘍学の研究対象としては相応しい疾患である。我々は長年の研究において、この謎多き腫瘍の組織発生や生物学的特性について究明してきた。その結果、本腫瘍が固形癌において典型的な癌幹細胞腫瘍であることを発見した (Emoto M, et al. Cancer 1992, Cancer 1993)。

近年、癌幹細胞学は癌研究における大きなトピックとなったが、iPS細胞を用いた研究ベクトルのみでは癌幹細胞学の進展は限定的なものになるだろう。我々は、ヒト子宮癌肉腫の癌幹細胞集団を初めて同定することに成功した (Batsuren C, Emoto M, et al. Stem Cells, 2011)。さらに、子宮癌肉腫の癌幹細胞集団は、他の腫瘍と比較にならない程の高度な血管新生能 (VEGF-A, Angiopoietin-2 の発現) を有することを報告し (Emoto M, Smith SK, et al. Gynecol Oncol 2004)、それに対する新たな治療戦略も構築してきた (Emoto M, Tachibana K, et al. Cancer Sci 2007, Emoto M, Aizawa M, et al. Cancer Sci 2010, Naganuma Y, Emoto M, et al. Cancer Sci 2011, Batsuren C, Emoto M, et al. Cancer Sci 2011)。

今回の研究課題では、極めて難治性である本腫瘍の新たな治療戦略として、癌幹細胞が作り出す血管ニッチを標的とすることとした。

## 2. 研究の目的

現在、抗 VEGF 抗体をはじめとした血管新生阻害剤の開発は癌化学療法のブレイクスルーとなったが、制癌剤同様に薬剤抵抗性という新たな課題も出現した。その理由として腫瘍血管の異質性 (heterogeneity) があり、それには癌幹細胞の働きが大きく絡んでいるという新たな事実が判明した。本課題では上記研究成果を踏まえ、子宮癌肉腫の癌幹細胞が構築する未分化な血管新生域である“血管ニッチ”およびその周辺エリアを標的とした治療薬を開発することとした。

## 3. 研究の方法

- 1) ヒト子宮癌肉腫株 (FU-MMT-1, FU-MMT-3: Emoto M, Cancer 1992) の継続培養
- 2) CD133 を用いたヒト子宮癌肉腫の癌幹細胞集団の選別
- 3) 腫瘍血管に選択的に接着するナノバブルリボソームの利用 (共同研究)
- 4) 新規血管新生阻害剤の開発 (研究協力)
- 5) ヒト子宮癌肉腫の癌幹細胞が作り出す血管新生の絞り込み
- 6) 腫瘍血管の異質性 (heterogeneity) の評価
- 7) 同腫瘍の癌幹細胞が誘導する血管新生に対する阻害効果

## 4. 研究成果

- 1) 共同研究である東京薬科大学の研究グループが開発したナノバブルリボソームは、ヒト子宮癌肉腫株の血管内皮細胞にほぼ選択的に接着した (Negishi Y, Emoto M, et al. Biomaterials 34, 2013)。
- 2) 血管ニッチを標的とした、より至適ながん血管新生阻害レベルに到達するため、明治大学理工学部の Drug Delivery System 研究開発班との研究協力を継続し、本腫瘍の腫瘍血管の heterogeneity (異質性) を意識した創薬投与が行えた (Emoto M, Aizawa M, et al. Anticancer

Res 2015), (Aizawa M, Emoto M, et al. *Advances in Bioinspired and Biomedical Materials*, 2017)。

腫瘍血管の heterogeneity を評価し、それを意識してターゲットとしたことは革新的なステップであった。

3) 子宮癌肉腫の癌幹細胞が構築する未分化な血管新生を標的として、本腫瘍の血管新生の本態を攻略する治療薬を開発する研究を行った結果、アザスピレンアナログにその大きな可能性を見出した(JOC 83, 2018)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hirasawa S, Mukai K, Sakai S, Wakamori S, Hasegawa T, Souma K, Kanomata N, Ogawa N, Aizawa M, Emoto M.	4. 巻 83
2. 論文標題 Elucidation of Racemization Process of Azaspirene Skeleton in Neutral Aqueous Media	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 14457-14464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b02223	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Negishi Y, Endo-Takahashi Y, Maruyama K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Gene delivery systems by the combination of lipid bubbles and ultrasound	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Drug Discov. Ther.	6. 最初と最後の頁 248-255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5582/ddt.2016.01063	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki R, Oda Y, Omata D, Nishiie N, Koshima R, Shiono Y, Sawaguchi Y, Unga J, Naoi T, Negishi Y, Kawakami S, Hashida M, Maruyama K.	4. 巻 107
2. 論文標題 Tumor growth suppression by the combination of nanobubbles and ultrasound	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 217-223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.12867	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Emoto M, Yano K, Choijamts B, Sakai S, et al.	4. 巻 35
2. 論文標題 Azaspirene analogs inhibit the growth of human uterine carcinosarcoma in vitro and in vivo	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 ANTICANCER RESEARCH	6. 最初と最後の頁 2739-2746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Emoto M, Yoshihisa H, Yano K, Chojjams B, et al.	4. 巻 35
2. 論文標題 Advanced chemoembolization by anti-angiogenic calcium-phosphate ceramic microspheres targeting the vascular heterogeneity of cancer xenografts	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 ANTICANCER RESEARCH	6. 最初と最後の頁 4757-4764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 M. Aizawa, M. Honda, M. Emoto	4. 発行年 2017年
2. 出版社 ACS SYMPOSIUM SERIES	5. 総ページ数 303
3. 書名 Synthesis of calcium phosphate microspheres using an ultrasonic spray-pyrolysis technique and their application as novel anti-angiogenic chemoembolization agents for cancer treatment	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	根岸 洋一  (Negishi Yoichi)  (50286978)	東京薬科大学・薬学部・教授    (32659)	